UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 - 1948

CONSIDÉRATIONS SUR UN CAS D'EXOPHTALMIE DITE « MALIGNE » APRÈS THYROÏDECTOMIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1948

PAR

Georges-Cyprien-Paul BOUTONNET

Né à VINAY (Isère), le 17 Mai 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, Professeur..... *Président*

BEAUVIEUX, Professeur..... *Juges*

CHAVANNAZ, Professeur Agrégé. *Juges*

BESSIÈRE, Professeur Agrégé .... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 - 1948

CONSIDÉRATIONS SUR UN CAS D'EXOPHTALMIE DITE « MALIGNE » APRÈS THYROÏDECTOMIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1948

PAR

Georges-Cyprien-Paul BOUTONNET

Né à VINAY (Isère), le 17 Mai 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, Professeur..... *Président*

BEAUVIEUX, Professeur..... *Juges*

CHAVANNAZ, Professeur Agrégé. *Juges*

BESSIÈRE, Professeur Agrégé .... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.
ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY
CARLES, LEURET, PERT, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologie.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) ; — DUFOUR (Anatomie) ;
GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

	MM.
Anatomie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N.
Puériculture	PERY.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N.
Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Toute ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en chef de 2me Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A Monsieur le Docteur VINCENDEAU

Chef de Clinique Médicale

Qui nous a inspiré ce sujet et guidé dans nos travaux.

En témoignage de notre très grande reconnaissance.

A NOS JUGES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Le développement ou l'aggravation d'une exophtalmie chez un sujet atteint de maladie de Basedow, traitée par les procédés habituels (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), n'ont pas été sans surprendre les observateurs. On conçoit mal, que dans certains cas, l'exophtalmie au lieu de se réduire en même temps que les autres signes de la série basedowienne, s'exalte au point de devenir une menace pour l'œil et la vision.

Ces phénomènes ont amené à douter de l'origine strictement thyroïdienne de l'exophtalmie basedowienne, et à proposer pour elle, des conceptions pathogéniques nouvelles. Nous verrons que, malgré les efforts faits dans ce but, il persiste encore bien des obscurités et que, de ce fait, les déductions thérapeutiques sont loin d'avoir l'effet escompté.

A l'occasion de notre passage dans le service de clinique médicale de notre Maître, M. le Professeur Creyx, nous avons pu observer une malade porteuse d'une exophtalmie maligne après thyroïdectomie. Son observation a été le point de départ de ce travail, qui n'a pas d'autre prétention que de faire une revue générale de ce sujet troublant et d'interprétation difficile.

Que faut-il entendre par exophtalmie maligne de la maladie de Basedow ?

Pour M. C. Offret : « Doit être considérée comme maligne, toute exophtalmie basedowienne, pré ou post-opératoire, qui s'accompagne d'une baisse de la vision. Le mécanisme de cette baisse visuelle est variable ; il répond soit à une ulcération cornéenne, soit à un œdème papillaire, soit à une névrite optique. »

En somme, et c'est la définition à laquelle nous nous rallierons : est maligne toute exophtalmie qui compromet la vitalité de l'œil et en altère la fonction. Pour les auteurs américains est maligne toute exophtalmie qui persiste ou s'aggrave après intervention sur le goître.

Pour mettre un peu d'ordre dans cette terminologie, il nous semble indispensable, tout en restant sur le plan de la clinique, de considérer l'exophtalmie de la maladie de Basedow traitée ou non, et les différents types que l'on peut rencontrer.

L'exophtalmie est un signe habituel de la maladie de Basedow ; son intensité est variable, sa gravité aussi. Elle peut être parfois maligne, au sens de notre définition, et Sattler, en 1909, dans un travail d'ensemble du *Traité d'Ophtalmologie* de de Graefe-Saemisch, signalait : « 63 cas d'exophtalmie ayant entraîné 40 fois la perte des deux yeux, et 23 fois des accidents uni ou bi-latéraux, de gravité variable, mais généralement importants. » (Cité par M.-C. et G. Offret.)

Le traitement de la maladie de Basedow, qu'il soit médical, chirurgical ou radiothérapique, ne fait pas toujours disparaître l'exophtalmie qui persiste comme séquelle et constitue l'exophtalmie résiduelle. Le traitement a une action très variable sur l'exophtalmie, « la guérissant une fois sur deux, l'atténuant sans la faire disparaître ou ne la faisant disparaître que d'un côté dans 30 % des cas, la laissant enfin persister sans modification notable dans 20 % des cas environ » (R. Leibovici, Gilbert-Dreyfus).

Cette exophtalmie résiduelle est, en tous points, superposable à l'exophtalmie banale rencontrée au cours de la maladie, ne s'accompagnant pas forcément de névrite, d'ulcération de la cornée, enfin de tous les éléments qui compromettent l'organe et la fonction. Elle peut rester isolée et ne s'accompagner d'aucun trouble, le désordre esthétique mis à part.

Contre elle, la thérapeutique est souvent vouée à l'échec. Cependant, dans quelques cas même anciens (10 ans et plus), les substances sympathicolytiques du type de l'Yohimbine

amèneraient des régressions appréciables à la condition d'être administrées à doses massives et prolongées. Cette exophtalmie résiduelle n'est donc pas forcément maligne.

Mais, dans un groupe à part, à côté des exophtalmies résiduelles, il faut placer des exophtalmies à marche rapide, se développant alors que les autres signes de la série thyroïdienne ont disparu ou s'améliorent, et s'accompagnant de troubles qui mettent en danger la vision, donc maligne.

Est-ce une maladie nouvelle, créée par la thérapeutique ? Nous verrons que le problème n'est pas simple. Dans tous les cas, il est paradoxal que la thérapeutique aussi active sur l'ensemble des autres signes dits thyroïdiens, soit si décevante sur l'exophtalmie. Il était donc logique de douter de son origine thyroïdienne.

Disons tout de suite que l'exophtalmie maligne du Basedow traité est exceptionnelle (1 cas sur 2.000 opérés : Wetti et Offret) et que son étude a suscité en France et à l'étranger, d'innombrables travaux dont nous essayerons de dégager l'essentiel.

Cette question de terminologie nous paraissait indispensable, afin de pouvoir mieux situer le problème. Dans cette revue générale de la question, nous n'envisagerons que l'exophtalmie maligne du Basedow traité, et nous croyons que pour éviter toute confusion de terme, il serait préférable de parler d'exophtalmie progressive (paradoxale) après opération d'un goître basedowien, ainsi que le font A. Franceschetti et G. Gorin, dans le tome III du *Traité d'Ophtalmie* (Masson éd., Paris, 1939). Il est bien entendu que le terme « opération » doit être pris dans son sens le plus large, l'article des auteurs précités étant antérieur à la découverte des dérivés thyréo-inhibiteurs qui réalisent une thyroïdectomie chimique.

Et nous répéterons les remarques que R. Leibovici et Gilbert-Dreyfus faisant, à propos des « opérés » :

« C'est une catégorie de patients que l'on connaissait à peine en 1900. Actuellement, on les coudoie de partout, et il n'est

pas de médecin qui ne soit journellement appelé à les examiner ou à les soigner. Pour eux, l'opération a marqué un tournant capital. Jadis, ils souffraient d'un ulcère duodénal, d'une cholécystite calculeuse, d'un goître exophtalmique, d'une salpingite. Maintenant, ce sont des gastrectomisés, des cholécystectomisés, des thyroïdectomisés, des hysterectomisés. Certains sont radicalement guéris du fait de leur opération, mais ils ont acquis une nouvelle physiologie, un nouvel équilibre de santé qu'il importe de bien connaître. D'autres ne sont que plus ou moins améliorés, plus ou moins satisfaits. Et il apparaît capital de discerner s'il s'agit de reliquats irréductibles de leur maladie antérieure, de séquelles inhérentes à l'opération, ou bien d'un résultat imparfait, susceptible d'être médicalement ou chirurgicalement amélioré. »

L'exophtalmie maligne du thyroïdectomisé est plus qu'une séquelle : c'est presque une autre maladie, d'étiopathogénie complexe et de thérapeutique délicate.

ÉTUDE CLINIQUE

L'exophtalmie résiduelle, dite « maligne » telle que nous l'avons définie, présente des caractères cliniques et évolutifs que divers auteurs ont essayé de dégager durant ces dernières années. Elle s'opposerait ainsi à l'exophtalmie basedowienne simple, dont nous rappellerons brièvement les principaux caractères.

Cependant, il semble qu'entre ces deux manifestations qui paraissent bien différentes, il existe des termes de passage, témoins de l'identité du mécanisme initial.

I

RAPPEL DES SIGNES CLINIQUES DE L'EXOPHTALMIE BASEDOWIENNE HABITUELLE

Sa fréquence oscille entre 30 et 60 % (Azerard et Gilbert-Dreyfus) lors des manifestations de l'hyperthyroïdie. C'est dire que l'état d'hyperfonctionnement thyroïdien ne comporte pas, d'une manière absolue, d'exophtalmie.

Ses caractères, qu'il importe de connaître, sont les suivants :

— C'est une exophtalmie bilatérale et à peu près symétrique. Toutefois, il n'est pas rare de voir la prédominance d'un côté, parfois le même que celui où le goître est le plus accentué, mais parfois aussi du côté opposé (Sainton : 1 fois sur 10 ; Sattler : 6 fois sur 109). A l'extérieur, l'exophtalmie peut paraître unilatérale. Cela se voit au début de l'évolution et, par suite, la saillie des deux yeux tend à s'égaliser.

— D'intensité en général modérée, elle confère au regard un aspect étrange, une « dureté tragique ».

— C'est une exophtalmie axile, la protrusion du globe est dans le prolongement normal de son axe.

— C'est une exophtalmie réductible que l'on corrige momentanément par pression sur les paupières fermées.

— C'est encore une exophtalmie non inflammatoire qui ne s'accompagne ordinairement, ni d'œdème orbitaire, ni d'œdème palpébral.

— Enfin, c'est une exophtalmie sans mydriase et sans troubles fonctionnels oculaires. L'acuité visuelle est conservée

A l'exophtalmie, on rattache une série de petits signes oculaires pouvant d'ailleurs exister en dehors d'elle. Avec Azerard, on peut les grouper ainsi :

— Signe de Stellwag.
— Les asynergies.
— Les paralysies.

1° Signe de Stellwag.

Il est fait de trois éléments :

a) *Le signe de Dabrymple.* — Rétraction de la paupière supérieure. Il s'ensuit un élargiqqement de la fente palpébrale et aussi l'apparition d'une portion plus ou moins étendue du limbe sus-cornéen.

Si l'exophtalmie est assez accusée, il peut en résulter une inoclusion des paupières, tant dans les mouvements volontaires que durant le sommeil.

b) *Le signe de Gifford.* — Approfondissement du pli palpébral supérieur, avec difficultés de retourner la paupière supérieure.

c) *Le signe de Rosenback.* — Rareté du clignement, donnant l'impression de fixité du regard.

2° Les asynergies.

a) *Signe de Graefe.* — Asynergie oculopalpérable : la paupière supérieure ne se déplace pas en synchronisme avec le globe oculaire.

b) *Signe de Joffroy.* — Asynergie oculo-frontale, lorsque le globe regarde en haut, les muscles frontaux ne se rétractent pas ou se contractent avec un retard appréciable.

3° Les paralysies.

Exceptionnelles pour certains. Rundle et Wilson les auraient rencontrées 23 fois sur 57 basedowiens.

C'est la paralysie de l'élévation qui paraît, de beaucoup, la plus fréquente et la plus marquée, liée à la faiblesse du muscle droit supérieur.

Enfin, on peut rencontrer le signe de Moebius qui est une parésie de la convergence.

4° Signes plus rares.

— Le tremblement des paupières : signe de Rosenback.

— L'hyperhémie conjonctivale, ou signe de Topolanski.

— La pigmentation des paupières, la canitie des cils : signe de Jellineck.

— Le bruit à maximum systolique, perçu à l'auscultation des globes oculaires, décrit par Reissmann.

5° Les signes négatifs.

Ils sont très importants à connaître. Ce sont, en particulier :

— L'absence de mydriase paralytique.

— L'absence de stase rétinienne.

— L'absence d'hypertonie du globe.

Enfin, soulignons la nécessité de mesurer avec précision la saillie des globes oculaires, à l'aide d'instruments tels que l'exophtalmomètre de Hertel :

— Normalement, cette saillie atteint 12 à 15 mm.

— L'exophtalmie basedowienne donne des chiffres variant en moyenne de 13 à 20 millimètres.

— Lorsque la saillie atteint ou dépasse 25 millimètres, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une exophtalmie maligne, dont nous allons maintenant étudier les caractères.

II

ASPECT CLINIQUE DE L'EXOPHTALMIE MALIGNE

A) Fréquence

La première statistique fut publiée en 1909 par Sattler qui rapporte 63 cas d'exophtalmie maligne, ayant entraîné 40 fois la cécité complète et 23 fois des accidents généralement importants.

Des statistiques très complètes ont été publiées ensuite aux Etats-Unis, où l'on pratiquait le traitement chirurgical, presque systématiquement : mais l'on sait que toute exophtalmie persistant après thyroïdectomie est considérée par les auteurs américains comme maligne. Donc, tous leurs cas n'entrent pas dans la définition de l'exophtalmie maligne, telle que nous l'entendons. Citons toutefois l'avis de Cattell qui admet la persistance de l'exophtalmie après thyroïdectomie dans 21,7 % des cas.

Clute et Veal ont suivi, de 1925 et 1930, 100 malades. Sur ce nombre, 62 étaient porteurs d'exophtalmie. Trente-huit en étaient indemnes. Après thyroïdectomie, 19 malades seulement, au bout de cinq ans, conservaient leur exophtalmie. Chez 2 malades, l'exophtalmie était post-opératoire, et 79 ou bien n'en avaient plus, ou bien n'en avaient jamais eu.

Ginsburg a rapporté, en 1939, 84 cas d'exophtalmie post-opératoire, certaines étant malignes.

Enfin, Offret, en 1945, dans son étude sur l'exophtalmie maligne, s'appuie sur 37 observations.

Ce qui fait à peu près une centaine de cas publiés.

B) Circonstances d'apparition.

Deux points sont à retenir. C'est, d'une part, qu'il n'existe aucune corrélation entre le degré d'exophtalmie et l'intensité de l'hyperthyroïdie. D'autre part, c'est la rapidité relative

avec laquelle l'exophtalmie maligne apparaît et évolue. Elle peut devenir maligne en quelques jours, voire en quelques heures (Thomson et Falta). Offret signale une perforation de la cornée, développée en vingt-quatre heures.

Quelles sont ces circonstances d'apparition ? Nous ne parlerons pas des exophtalmies malignes au cours de maladies de Basedow non traitées. Ni des exophtalmies malignes primitives sans signes d'hyperthyroïdie (observations rapportées par Justin Besançon, P.-H. Klotz, par Baillat et Petit-Dutaillis).

L'exophtalmie qui nous intéresse est l'exophtalmie maligne qui survient chez les hyperthyroïdiens réduits. On a signalé l'apparition de telles manifestations chez des basedowiens traités médicalement.

L'exophtalmie peut également survenir dans le Basedow traité par les rayons X (cas rapportés par Lahey, par Justin Besançon et S. Schiff-Wertheimer).

Habituellement, l'exophtalmie maligne survient après la thyroïdectomie. Il peut s'agir de thyroïdectomie large en un temps ou même d'une thyroïdectomie subtotale. Il importe donc de bien étudier le malade avant l'opération, savoir le traiter si des complications imprévues apparaissent, savoir s'en abstenir si ce malade tend à se stabiliser. Si les signes toxiques imposent l'intervention, au cours de la résection, on étudiera l'aspect de la glande, son degré de sclérose, et même si un examen extemporané est possible, l'aspect histologique servira de base et invitera à limiter parfois la thyroïdectomie.

Enfin, l'emploi des dérivés thyréoïnhibiteurs tels que l'aminothiazol, le thiouracil, la thiourée, réalisant de véritables thyroïdectomies chimiques, a permis de constater l'existence d'exophtalmies malignes après la cure chimique. Tels sont les cas rapportés par Bastenie et R.-F. Tagnon (1946).

Enfin, d'une manière générale, l'exophtalmie maligne ne se présente pratiquement jamais chez l'enfant. Hulvany insiste sur la fréquence plus grande chez l'homme. L'âge

moyen paraît, pour lui, être de 40 ans. Chez la femme, elle paraît plus fréquente à la ménopause.

On ne la rencontre jamais dans l'adénome toxique.

C) Caractères cliniques.

Elle s'oppose, dans son type plus accentué, à l'exophtalmie basedowienne simple.

Cette exophtalmie est caractérisée par une évolution progressive qui peut se faire de deux manières : soit lentement soit brusquement. Mais « lent ou brutal, l'accroissement se montre régulier, inexorable, sans que rien ne semble capable de l'arrêter » (Offret).

C'est une exophtalmie axile, le globe oculaire est le plus saillant des organes de la cavité orbitaire. Mais c'est aussi un exorbitis, car il entraîne hors de l'orbite les glandes lacrymales et même les insertions *musculaires* qui peuvent devenir visibles (Naffziger).

C'est une exophtalmie irréductible et toutes les tentatives de réduction sont douloureuses. Elle s'accompagne constamment d'un ptosis par hypotonie du releveur.

Son intensité est objectivée par les mesures constatées à l'appareil de Hertel. On cite les chiffres de 32 et même 35 millimètres. En moyenne, elle atteint 25 à 28 millimètres.

Mais surtout, l'exophtalmie maligne s'accompagne d'œdème. C'est ainsi que certains auteurs ont été amenés à parler d'exophtalmie œdémateuse (Justin Besançon et Klotz).

C'est un œdème dur, blanc ou violacé, et qui infiltre de façon diffuse la peau et les conjonctives. Des veines violacées sillonnent le voile palpébral. Les paupières sont gonflées par une énorme infiltration. Elles forment de véritables auvents autour des globes, mais ne les recouvrent pas. Tout ceci contribue à donner au visage un aspect hideux. Lorsque l'infiltration se résorbe, on se rend compte de l'importance de

l'œdème et de la distension cutanée, par les vastes poches cutanées périoculaires, flasques, qu'il laisse et qui nécessitent bien souvent une intervention de chirurgie esthétique.

Outre les paupières, l'œdème atteint les tissus cellulo-graisseux orbitaires et la conjonctive.

Le chémosis est de teinte plus ou moins foncée, selon l'importance de la gêne de la circulation de retour. Par son volume il gêne la fermeture des paupières et expose ainsi la cornée aux infections.

Le sourcil, la racine du nez, la région temporale, la joue, peuvent également être œdématiés. Les repères anatomiques, les saillies normales ne paraissent plus, effacées par cette coulée œdémateuse.

C'est enfin une exophtalmie qui s'accompagne d'hypertonie du globe et, d'autre part, d'une baisse de l'acuité visuelle ; soit du fait de lésions cornéennes associées, soit du fait de l'atteinte du nerf optique. Ce caractère sera plus étudié avec les complications.

Naffziger considère les troubles oculaires comme relativement précoces et insiste sur le début rapide de la diplopie. En réalité, il ne semble pas que cette diplopie soit si fréquente. Les mouvements du globe sont limités surtout d'abord vers le haut puis latéralement. Comme dans l'exophtalmie habituelle, l'exophtalmie maligne est bilatérale, parfois avec prédominance nette d'un côté. Signalons enfin qu'il peut exister une exophtalmie maligne d'un côté, et de l'autre une exophtalmie basedowienne habituelle.

D) Évolution. - Complications.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, ce qui frappe dans l'évolution d'une telle exophtalmie, c'est son caractère inexorable. Mais ce qui justifie encore plus son terme de « maligne », c'est la fréquence et la gravité des complications qui surgissent dans l'évolution progressive de cette exophtalmie.

Les plus graves sont les complications sensorielles, et nous décrirons surtout les ulcères cornéens et les névrites optiques.

a) *Les ulcères cornéens.*

C'est la complications la plus fréquente, Offret l'a rencontrée 21 fois sur 37.

L'ulcère commence par un trouble épithélial qui s'étend aussi bien en surface qu'en profondeur. Primitivement au centre de la cornée, il gagne ensuite la périphérie. Enfin, l'ulcération apparaît après desquamation de l'épithélium. Il a peu tendance à guérir spontanément. Parfois légèrement douloureux, il peut, d'autres fois, atteindre une intensité telle qu'il nécessite l'emploi d'opiacés.

Lorsque cet ulcère est constitué, il s'étend aux différentes couches de la cornée ; puis il est recouvert d'une fausse membrane fibrinopurulente, où s'installent divers pyogènes.

Il est souvent accompagné d'un trouble de la sensibilité cornéenne, allant de l'hypoesthésie, jusqu'à l'anesthésie.

Plus tard, on constate un trouble de la chambre antérieure, et l'apparition de l'hypopion. Fréquemment à ce moment là, la cornée est perforée. Si nous avons affaire à une petite perforation vite comblée par une hernie de l'iris, on a des chances de voir une cicatrisation par leucome adhérent, qui ne détruit pas la vision entièrement. Si au contraire, la perforation est large, le cristallin est énucléé et une panophtalmie secondaire s'installe, nécessitant l'ablation du globe oculaire, amenant ainsi une perte totale de l'œil, quand elle n'entraîne pas une septicémie mortelle. Cette dernière éventualité a été relevée dans 8 % des cas compliqués, par Gessof (thèse Galet, 1923) et dans 19 % des cas par Sattler (1930).

Mais il se peut que le traitement médical ou chirurgical ait une action efficace et que l'ulcère guérisse avant d'avoir perforé la cornée, laissant alors, suivant son importance, un néphélion ou un leucome.

Longtemps attribué à des facteurs mécaniques : exposition de la cornée à l'air libre, absence de protection résultant de la diminution de la sécrétion lacrymale, ces complications paraissent relever d'un mécanisme plus complexe.

Le fait qu'elles peuvent se voir alors que l'exophtalmie reste modérée (l'occlusion palpébrale se faisant normalement), la constatation assez fréquente d'une anesthésie cornéenne, font penser qu'il s'agit, dans certains cas, de troubles trophiques avec atteinte de la sensibilité cornéenne. Mais, à côté de ces ulcérations trophiques, il y a des ulcères à hypopion d'évolution foudroyante qui peuvent aboutir en quelques heures à la fonte purulente de la cornée. Dans ces cas, l'action d'un germe microbien paraît essentielle.

Vouloir parler de kèratite lagophtalmique, de kèratite trophique ou de kératite purulente, pour expliquer ces ulcères, paraît trop absolu. L'association de ces trois facteurs, avec prédominance parfois de l'un ou de l'autre, paraît être en réalité l'explication la plus véridique.

b) *Les névrites optiques* :

En clinique, elles se présentent sous plusieurs aspects.

D'après Offret, la névrite rétrobulbaire paraît la plus fréquente (2 fois dur 4). Elle se révèle par une baisse progressive de la vision avec scotome central. Mais on ne constate généralement pas de lésion du fond de l'œil.

La névrite optique totale semble moins fréquente. En 1914, Von Hippel a rapporté quatre cas de névrite optique associée à une hyperplasie thyroïdienne, mais sans relier les deux manifestations.

La stase papillaire est signalée par Anderson, par Friedenwald et par Stewens qui constatent, en plus, dans un cas, une hémorragie du fond d'œil.

A quoi est due cette stase ? A une compression du nerf optique par l'œdème orbitaire comme le pense Fuchs. Ou bien

à une névrite optique, en raison de la baisse visuelle. Ou enfin à une hypertension intracrânienne, causée par une lésion hypophysaire.

Quoiqu'il en soit, le pronostic tardif de ces névrites n'est pas toujours favorable. Si l'intervention chirurgicale permet un résultat appréciable, il en est certaines cependant qui finissent par une atrophie optique (Koegh).

Que doit-on conclure de cette étude clinique et évolution de l'exophtalmie maligne ?

L'exophtalmie maligne se terminant presque toujours par la cécité plus ou moins complète, fait peser un grave danger à la vision.

Seules, les méthodes chirurgicales, à condition que les indications soient posées assez tôt, dès que l'atteinte de la vision est nettement précisée, permettront bien souvent d'obtenir des résultats appréciables. Bien entendu, il y a des cas défavorables et la trépanation décompressive peut conduire à un échec.

Enfin, l'exophtalmie maligne n'a pas toujours cette marche inexorable : « L'évolution spontanée de l'exophtalmie maligne, après une période critique, tend à devenir spontanément favorable. » (Offret.)

Si la névrite optique et la perforation de la cornée ont pu être évitées, l'œdème orbito-palpébral diminue progressivement. Quelquefois, il disparaît complètement. D'autres fois, il se fait une stabilisation.

Pour Alexander Albert, ceci s'expliquerait par le balancement existant entre la sécrétion du liquide rétro-bulbaire, exerçant une pression sur la face postérieure de l'œil et sa résorption.

OBSERVATIONS

Mlle L... (Françoise), âgée de 25 ans, entre, le 12 février 1948, dans le service d'Ophtalmologie (M. le Professeur Beauvieux), sur les conseils de son médecin, pour y subir une tarsorraphie. Quelques jours après cette intervention, elle est adressée au service de Clinique médicale de M. le Professeur Creyx.

C'est alors que nous interrogeons la malade.

Histoire de la maladie.

En 1942, à la suite d'une angine banale, Mlle L..., présente des manifestations cardiaques pour lesquelles son médecin institue un traitement salicylé. Ses troubles consistent en une tachycardie aux environs de 150, et une dyspnée avec polypnée ne sont nullement influencés par cette thérapeutique. Le salicylate est abandonné et on prescrit un traitement iodé, à raison de 20 gouttes par jour pendant 15 jours, et des repos intercalaires de 15 jours. La malade suit très irrégulièrement ces prescriptions. Elle est toujours essoufflée, se plaint de palpitations gênantes qui ne cèdent qu'au repos. Elle a souvent des bouffées de chaleur, constate que son caractère se modifie, devient de plus en plus irritable ; son humeur varie d'un jour à l'autre, sans raison apparente.

Cet état va demeurer inchangé jusqu'en octobre 1944. A ce moment, le tableau clinique se modifie. La malade a abandonné, depuis de longs mois, toute thérapeutique. Progressivement, elle constate l'apparition d'une tuméfaction, d'abord du volume d'une noix, au niveau de la partie droite de la région thyroïdienne. Ce goitre va augmenter peu à peu de volume, gagnera la ligne médiane,

puis le lobe gauche, mais prédomine toujours au niveau du lobe droit.

En même temps, la malade s'aperçoit que ses yeux se protrusent d'une façon insolite. Cette exophtalmie est égale des deux côtés. Par ailleurs, la malade présente un tremblement. La tachycardie et les troubles fonctionnels cardiaques persistent sans toutefois s'accentuer. Il n'y a pas d'amaigrissement. Son état psychique est toujours aussi instable.

Elle va consulter à Nice un chirurgien qui fait procéder à la mesure du métabolisme basal. Celui-ci est élevé de plus de 56 %. L'opération conseillée est acceptée par la malade.

Elle a lieu le 17 janvier 1946. On pratique une thyroïdectomie subtotale, plus marquée à droite qu'à gauche. La malade se sent très améliorée, mais l'exophtalmie persiste, inchangée, durant environ une année.

En 1947, la proéminence de son œil gauche s'atténue, mais l'œil droit reste dans sa position première. Vers le mois d'avril de cette même année, apparaît au niveau de l'angle interne de l'œil droit un ulcère cornéen. On prescrit un traitement à base d'abadol, d'Yohimbine et de gardénal, qui est suivi pendant trois mois. L'ulcération cornéenne guérit en laissant une zone ponctiforme mate et opaque. La proéminence de l'œil gauche s'atténue un peu, celle de l'œil droit n'est pas influencée.

En décembre 1947, réapparition d'un ulcère cornéen dans la zone déjà atteinte. Il guérira assez rapidement.

Depuis le début du mois de janvier 1948, la malade se plaint de douleurs au niveau de la nuque et des régions pariétales gauche et droite. Les douleurs discontinues n'ont pas un caractère bien défini.

Dans les premiers jours de février, nouvelle complication cornéenne au même endroit. C'est pour cela que son médecin l'adresse au Service de Clinique ophtalmologique pour qu'on pratique une tarsorraphie à droite. Le résultat est décevant car les points cèdent au bout de trois jours. Le 20 février, elle est transéatée dans le Service de Clinique médicale.

Examen de la malade.

Elle nous paraît, de prime abord, en parfait état. Elle n'est pas amaigrie, son état psychique est excellent, sa mémoire très fidèle lui permet de nous raconter avec précision l'histoire de sa maladie. Durant l'exposé des faits, elle ne présente rien d'anormal : pas de gestes inconsidérés, pas de mimique déplacée, son affectivité est normale.

L'examen somatique va nous donner les renseignements suivants.

a) *A la face* :

On constate une certaine infiltration des téguments. Mais ce qui attire tout de suite notre attention, c'est la proéminence de ses globes oculaires, prédominant à droite. De ce côté, en effet, on note une rétraction de la paupière supérieure laissant apparaître une portion assez fine du limbe suscornéen. Le clignement est très rare, ce qui met en valeur la fixité du regard. La malade présente une inoclusion de l'œil *quand elle croit l'avoir fermé.*

Elle n'a pas d'asynergie oculo-palpébrale, mais présente une asynergie oculo-frontale. Son iris réagit normalement à la lumière et à l'accommodation.

Les mouvements du globe oculaire paraissent normaux. Cependant, l'élévation semble un peu limitée.

Au niveau de la cornée, on note, dans la portion interne, deux petites taches mates et opaques, reliquat des complications cornéennes que la malade a présenté à trois reprises.

La paupière inférieure est légèrement éversée. Un peu œdématiée et, d'ailleurs, le tissu sous-orbitaire est lui-même infiltré.

Pas de sécrétion lacrymale anormale. Enfin, l'exophtalmie est irréductible.

A gauche, l'exophtalmie est bien moins considérable. On constate simplement une difficulté pour occlure les paupières et une asynergie oculo-frontale.

L'exophtalmie mesurée à l'exophtalmomètre de Hertel donne les chiffres suivants :

— à droite : 25 mm.
— à gauche : 21 mm.

Le champ visuel est normal.

L'acuité visuelle est normale à gauche, à droite 5/10 après correction.

L'examen du fond d'œil des deux côtés est normal. On ne constate pas de nystagmus, ni de troubles moteurs oculaires.

En somme, cette malade présente :

A droite. — Une exophtalmie mesurant 25 mm. avec une baisse sensible (5/10) de l'acuité visuelle. Cette exophtalmie s'accompagne de la majeure partie des signes décrits par de nombreux auteurs.

A gauche. — L'exophtalmie existe aussi. L'exophtalmomètre donne 21 mm. ; mais elle ne s'accompagne pas de signes de malignité. En effet, l'acuité visuelle est normale, il n'existe ni œdème, ni complications cornéennes.

b) *Examen des autres appareils* :

L'examen de la région thyroïdienne montre la cicatrice de thyroïdectomie. Mais, ni à l'inspection, ni à la palpation, on ne décèle de formations anormales.

Appareil cardio-vasculaire : pouls bien frappé, bat à 72 pulsations.

L'auscultation du cœur décèle un certain degré d'éréthisme, les bruits sont accentués, mais on ne constate aucune adjonction pathologique.

La tension artérielle est de 15/9, indice 3 (Pachon).

Appareil spléno-ganglionnaire : R.A.S.

Appareil pulmonaire : normal (une radioscopie n'a rien montré de particulier).

Appareil digestif : R.A.S.

Appareil urinaire : la malade signale des douleurs à la miction, surtout le matin au réveil. Elles disparaissent dans la journée.

Système nerveux : normal. En particulier, pas de tremblement.

Appareil génital : la malade est bien réglée et l'a toujours été. Les règles sont peu abondantes, mais régulières ; elles ne sont pas douloureuses.

Son adiposité est normale.

Sa pilosité paraît un peu perturbée ; on note en effet quelques poils dans la région sternale et dans les régions lombaires ; les pilosités axillaires et pubiennes sont plus abondantes que normalement.

Le toucher vaginal montre des culs-de-sac libres, et un col normal.

Appareil otorhino-laryngé : on note un certain degré de sinusité. Des radios des sinus, incidence Hirtz comprise, n'ont rien montré de pathologique.

c) *Examens complémentaires* :

Sang. Formule sanguine :

4.620.000 GR.
16.800 GB.
10 % de lymphocytes.
12 % de monocytes.
78 % de polynucléaires neutrophiles.

Urée : 0 gr. 33.

Cholestérol : 1 gr. 60.

Bordet-Wassermann : négatif.

Urines. — Le 13 février 1948 :

albumine : 0 gr. 50,
nombreux leucocytes,
Kastel Mayer : positif.

Le 28 février 1948 : urines normales.

Métabolisme basal : à — 18 %.

Test d'Aron n'a pas été pratiqué.

Radiographie :

1° De la selle turcique, a montré que celle-ci est petite et fermée. Les apophyses clinoïdes postérieures sont recourbées en avant et en bas.

2° De l'orbite droite, permet d'éliminer toute hypothèse tumorale.

En résumé. — Exophtalmie bilatérale persistant après thyroïdectomie, pratiquée en 1946. Elle présente à droite des caractères de malignité : œdème palpébral, ulcérations cornéennes récidivantes, baisse de l'acuité visuelle.

A gauche, signes banaux d'exophtalmie, sans caractères de malignité. Le métabolisme basal est à moins 18 % de sa valeur normale.

Evolution.

Le 29 février 1948, on institue un traitement à l'Yohimbine. A jour passé, la malade reçoit 10 mmg. d'Yohimbine en granulés. Les jours intercalaires, on injecte dans les veines 10 mmg. de Gynimbine Houdé. Elle reçoit ainsi, du 29 février au 13 avril :

— 60 centigrammes d'Yohimbine intraveineuse,

— 70 centigrammes d'Yohimbine *per os*,

soit au total 1 gr. 30.

Le 10 mars, une nouvelle exophtalmométrie montre que les chiffres n'ont pas changé. On pratique une infiltration du ganglion cervical supérieur droit, qui ne détermine qu'un certain degré de myosis et de ptosis.

Le 14 mars, devant l'inefficacité de cette thérapeutique, on l'arrête et on envisage, d'accord avec M. le Professeur Reboul, un traitement radiothérapique, portant d'une part sur la région orbitaire droite, et, d'autre part, sur la région hypophysaire. Avant de le commencer, la malade suit quelques séances de galvano-faradisation iodée de la région thyroïdienne.

Le 25 avril, au cours de son traitement radiothérapique, la mesure de l'exophtalmie est strictement la même. Bien plus, on note une poussée œdémateuse avec chemosis et rougeur de la conjonctive, œdème palpébral plus marqué, congestion cornéenne et deux petites ulcérations de la cornée. On obtient la régression avec un traitement local (collyre à l'atropine, pommade à l'aristol).

Le 30 avril, on cesse le traitement radiologique. La malade a reçu 600 R. au total, sur les deux champs pariétaux droit et gauche. Les séances étaient assez espacées, 50 R. tous les trois jours. A ce moment, l'ulcère cornéen s'est considérablement amélioré. Il est en voie de cicatrisation.

Le 10 mai, la malade sort de la salle. L'ulcère cornéen a disparu. Toute trace de poussée s'est effacée. Subjectivement, la malade ne perçoit plus de tension intraoculaire.

Son exophtalmie demeure cependant plus marquée à droite qu'à gauche.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les modifications morphologiques accompagnant l'exophtalmie maligne ont été constatées lors des opérations de décompression orbitaire et sur des examens nécropsiques anciens. Nous nous sommes inspirés, pour cette étude, du chapitre que Offret consacre dans son mémoire à l'exophtalmie maligne.

I

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

C'est Basedow lui-même qui, dès 1840, signale une hypertrophie du tissu cellulaire intraorbitaire au cours de l'exophtalmie et note la participation des muscles orbitaires au processus de l'exophtalmie maligne.

Par la suite, en effet, les auteurs ont toujours insisté sur deux faits, soit au cours de nécropsie, soit au cours d'opération :

— L'aspect œdémateux du tissu intra-orbitaire.

— L'augmentation de volume et la teinte plus foncée des muscles orbitaires.

Ainsi, Moore, rencontrant lors d'une intervention orbitaire, chez une basedowienne, des muscles œdémateux, pense que cet œdème altère leur fonction et contribue à la limitation des mouvements oculaires.

Burch constate l'élargissement des muscles orbitaires. Thomas et Woods signalent le changement de consistance des tissus orbitaires.

Mais c'est surtout Naffziger qui fit l'étude la plus complète des variations morphologiques intra-orbitaires, lors de ses interventions de décompression. Pendant ces opérations, ce qui attire le plus l'attention de l'auteur, ce furent les altérations macroscopiques des muscles extrinsèques de l'œil. En effet, ceux-ci étaient entre trois et huit fois plus volumineux qu'à l'état normal, plus fermes et de coloration plus foncée, ou moins, suivant l'âge de la maladie.

Offret reconnaît « le rôle essentiel de l'œdème orbitaire qui distend l'orbite, infiltre ses éléments et menace la mobilité, la trophicité, la sensibilité et la conduction visuelle du globe oculaire ».

II

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

Askanasy l'aurait déjà faite en 1818, après une autopsie. Mais cet examen *post mortem* porte sur des lésions anciennes déjà bien évoluées. Les biopsies pratiquées au cours d'intervention pour l'exophtalmie maligne, ont permis de connaître les lésions à un stade plus jeune.

Nous étudierons successivement :

— Les lésions musculaires.

— Les lésions de la conjonctive.

— Les lésions des tissus orbitaires.

— Les lésions du globe oculaire.

— Les lésions des autres organes.

1. Les lésions musculaires.

Elles frappent les muscles striés de l'orbite. Le petit nombre d'observations ne permet pas d'établir un pourcentage, cependant, elles paraissent très fréquentes.

Ces lésions musculaires apparaissent comme les plus caractéristiques de l'exophtalmie maligne.

Naffziger, se basant sur 25 biopsies, dit que la lésion débuterait par un œdème des fibres musculaires déterminant une augmentation de volume du muscle. La striation horizontale d'abord, puis la striation longitudinale ensuite, se modifient et s'effacent ; si bien qu'au bout d'un certain temps, la fibre prend un aspect homogène.

A cette période, les lésions ne sont que segmentaires, les régions pathologiques alternent avec les régions apparemment saines.

C'est une myosite parenchymateuse segmentaire. Pendant qu'ont lieu ces modifications parenchymateuses, le tissu interstitiel présente une importante réaction inflammatoire. On voit apparaître des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages et des cellules embryonnaires. Ces éléments se groupent, soit en de longues traînées interstitielles, soit en de petits nodules lymphocytaires. On note leur prédilection pour engainer les artérioles et les capillaires (Katz).

Mais ces remaniements inflammatoires ne sont que transitoires ; ils disparaissent ensuite pour faire place à une prolifération conjonctive. Ces données histologiques furent utilement complétées par Askanasy, Schutz et Von Zalka qui ont tiré de 18 cas, les constatations d'ensemble suivantes :

— Les muscles striés sont frappés d'atrophie, en partie simple, en partie dégénérative. Ce processus l'emporte sur l'essai de régénération des fibres, ce qui aboutit à une perte de substance musculaire, qui est comblée soit par du tissu conjonctif, soit par du tissu graisseux.

— Le tissu interstitiel est envahi de lymphocytes et de plasmocytes. Il est intéressant de noter que ces infiltrations lymphocitaires peuvent s'étendre à l'ensemble du système musculaire, avec une atteinte plus sévère, dans les cas d'exophtalmie maligne pour les muscles de l'œil.

Pour conclure, nous dirons que l'exophtalmie maligne du Basedow, s'accompagne d'une myosite hypertrophique parenchymateuse et interstitielle des différents muscles de l'œil.

2. Les lésions de la conjonctive.

Le chémosis est une manifestation clinique habituelle des exophtalmies malignes, Reichling en a fait l'étude histologique après extraction thérapeutique.

Au début, on constate un œdème énorme qui envahit le tissu conjonctif lâche de la membrane. De loin en loin, on note des traces de fibrose et quelques foyers inflammatoires plasmocytaires.

Plus tard, le tissu normal de la conjonctive a complètement disparu. Il est remplacé par des éléments conjonctifs qui forment un épais réseau fibrillaire. Les cellules sont peu nombreuses et les fibres scléreuses multiples. Pour Reichling, ces altérations définitives seraient dues à d'importantes altérations vasculaires. En réalité, il semble que ces lésions conjonctivales soient des manifestations inflammatoires banales.

3. Les lésions des tissus orbitaires.

L'œdème envahissant les tissus orbitaires repousse la graisse orbitaire et la maintient sous tension. Cette graisse dans l'ensemble normale, paraît vascularisée avec cependant quelques rares îlots œdémateux.

Cet œdème, d'abord compressible, devient très vite dur avec hyperplasie du tissu conjonctif ; c'est là le point le plus important.

Faut-il distinguer un œdème antérieur et un œdème postérieur ?

Thomson souligne que le processus œdémateux est très mobile et s'étend à travers l'orbite sans avoir tendance à se limiter.

Toutefois, les travaux expérimentaux de Alexander Albert, sur l'apparition et l'équilibre de cet œdème rétrobulbaire, mettent en valeur la localisation postérieure de celui-ci.

Cet œdème, noté lors des interventions chirurgicales, par Thomas et Woods, par Krönfeld, n'aurait pas été mentionné dans les examens nécropsiques. L'arrêt de la circulation après la mort entraîne la disparition de l'infiltrat purement liquidien. Cependant, l'étude histologique *post mortem* permet de noter la présence de traînées de cellules lymphocytaires formant des infiltrats inflammatoires dans le tissu conjonctif interstitiel.

De même, Merill et Oaks ont noté que, quelquefois, un tissu fibro-graisseux unit plus fortement que d'habitude les muscles, la gaine, les vaisseaux et les nerfs.

O'Day, enfin, a trouvé des veines orbitaires variqueuses dans un cas.

4. Lésions du globe oculaire.

Elles consistent en une infiltration œdémateuse de la cornée, compliquée d'ulcération avec ou sans perforation et hernie de l'iris.

Plus tard, si le globe oculaire n'a pas été détruit, on trouve une cicatrice cornéenne constituant un leucome adhérent.

5. Lésions des autres organes.

L'ulcère cornéen de l'exophtalmie maligne ne semble pas s'accompagner de lésions nerveuses. Il est vrai que les auteurs ne se sont pas attachés, d'une façon systématique à de telles recherches.

Il en est de même pour l'étude anatomique du nerf optique. La baisse visuelle qui accompagne l'exophtalmie maligne, en dehors de toute lésions cornéenne, ne serait-elle pas due à une atteinte du nerf optique ?

Merril et Oaks ont signalé dans un cas, une importante lésion du nerf optique où les cylindraxes étaient remplacés par du tissu fibreux.

Krogh signale une atrophie optique lors d'une emblyopie basedowienne post-opératoire.

Par quel mécanisme s'altère le nerf optique ? La pauvreté des constatations histologiques oblige à émettre des hypothèses. Il semble que l'on puisse incriminer dans certain cas, la compression du tronc nerveux, d'autres fois on rencontre des altérations vasculaires. L'œdème peut aussi être responsable.

On peut ainsi, avec OFFRET, résumer les constatations anatomopathologiques :

1° L'exophtalmie maligne s'accompagne toujours d'un œdème des tissus orbitaires et de la conjonctive.

2° Elle s'accompagne habituellement d'une myosite chronique hypertrophique des muscles de l'œil.

3° Les lésions oculaires portant sur le segment antérieur sont banales.

4° Les lésions du nerf optique sont mal connues et dépendent soit de la compression, soit de l'œdème, soit d'un trouble vasculaire.

PATHOGÉNIE

Quel est le mécanisme de cette exophtalmie et quel en est le *primum movens* ?

La question présente un intérêt considérable, tant au point de vue théorique, qu'au point de vue pratique, puisque la résoudre permettrait déjà d'y remédier efficacement. De nombreux travaux ont été publiés, de multiples théories envisagées ; nous essayerons d'en dégager l'essentiel.

Nous venons de voir que l'on rencontre en pratique deux grandes formes d'exophtalmie :

— L'exophtalmie habituelle de la maladie de Basedow.

— Et l'exophtalmie maligne, telle que nous l'avons définie.

Rappelons-en les différences.

Au point de vue étiologique, ces deux symptômes paraissent s'opposer par le fait que l'un évolue au cours de la maladie de Basedow, et l'autre, après son traitement.

Cliniquement, l'exophtalmie basedowienne habituelle est une exophtalmie réductible, non inflammatoire, sans augmentation du tonus du globe, sans œdème orbito-palpébral, ni stase rétinienne ; elle n'entraîne pas de troubles visuels ; elle s'accompagne enfin de petits signes classiques, se retrouvant d'ailleurs exceptionnellement au complet et dont nous ne retiendrons que la rétraction de la paupière supérieure et l'élargissement de la fente palpébrale.

Tous ces caractères la distinguent de l'exophtalmie maligne qui est irréductible, présente une hypertonie du globe, un

œdème important des paupières et du tissu cellulo-graisseux de l'orbite, un ptosis contractant avec l'exophtalmie, et est surtout dominée par la menace de graves complications que nous avons déjà étudiées et qui compromettent dangereusement la vision.

L'anatomie pathologique vient compléter ce contraste. Alors que dans l'exophtalmie basedowienne habituelle, on ne trouve que quelques lésions dégénératives banales de la musculature oculaire, l'infiltration œdémateuse est le propre de l'exophtalmie maligne, frappant la graisse rétro-orbitaire, les cloisons conjonctives et la musculature extrinsèque de l'œil.

Doit-on opposer en théorie ces deux formes d'exophtalmie ou au contraire, n'en faire qu'un seul et même syndrome ?

Deux grandes tendances s'affrontent actuellement :

— l'exophtalmie maligne est-elle une simple « complication » de l'exophtalmie basedowienne,

— ou apparaît-elle comme une nouvelle entité morbide ?

La question est captivante. Pouvons-nous, dans les limites actuelles de nos connaissances, lui opposer une réponse ferme et définitive ? Ce serait peut-être présomptueux de l'affirmer.

Quoi qu'il en soit, nous allons envisager successivement les données cliniques et expérimentales qui permettent de discuter ce problème. Elles nous entraîneront vers les théories classiques actuelles qui distinguent l'exophtalmie basedowienne habituelle de l'exophtalmie maligne, avec leur mécanisme et leur pathogénie propre. Nous essaierons alors d'élaborer une critique prudente de cette conception.

Nous terminerons enfin ce chapitre par la question de l'unilatéralité ou de la prédominance de l'exophtalmie maligne au niveau d'un œil, comme le cas se présente d'ailleurs dans notre observation personnelle.

I

LES DONNÉS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

1. Les données de la clinique.

Les relations qui unissent hyperthyroïdie et exophtalmie ne sauraient être tenues pour fortuites.

a) En raison de la fréquence de cette association qui est presque la règle dans les formes majeures de la maladie de Basedow, comme l'indique le terme de « goitre exophtalmique ».

b) En raison du fait que sous l'influence d'une thérapeutique antithyroïdienne, l'exophtalmie s'atténue dans la majorité des cas.

Cependant :

a) L'exophtalmie peut s'observer en dehors de toute hyperthyroïdie, soit au cours d'états parabasedowiens avec métabolisme basal normal, soit au cours de certains goitres simples, soit au cours de certains syndromes diencéphalo-hypophysaires (maladie de Cushing, acromégalie, séquelles d'encéphalite).

b) Son importance n'est nullement proportionnelle au degré d'hyperthyroïdie : il y a des hyperthyroïdies frustes avec signes oculaires discrets.

c) L'exophtalmie peut même faire complètement défaut dans l'hyperthyroïdie indiscutable. Sainton et G. Dreyfus l'auraient observé dans 25 à 50 % des cas.

d) Une fois constituée, l'évolution de l'exophtalmie n'épouse pas celle de l'hyperthyroïdie. Elle peut persister ou s'aggraver alors que les troubles thyroïdiens s'amendent. Elle peut survivre à la résolution thérapeutique de la maladie de Basedow, qu'elle soit chirurgicale, radiothérapique ou médicale, grâce aux thyréo-inhibiteurs que nous avons actuellement. Il s'agit alors de l'exophtalmie résiduelle.

Il est même des cas où la maladie confine presque au myxœdème, et où pourtant l'exophtalmie persiste. Elle peut même éventuellement s'aggraver après la guérison de l'hyperthyroïdie et prendre les caractères de l'exophtalmie maligne. Elle peut évoluer alors par poussées intenses comme en témoigne l'observation classique de Mme Schiff-Wertheimer qui, pratiquant, sur une malade guérie depuis dix ans de sa maladie de Basedow par traitement radiothérapique, une blépharorraphie pour son exophtalmie, vit, le soir même de son opération, une poussée d'exorbitisme faire sauter les points de suture, sous l'influence de l'émotion.

e) Notons enfin l'effet nul de l'hyperthyroïdisation sur la production de l'exophtalmie. Certains cas cliniques presque expérimentaux le prouvent : tel celui de la malade obèse de MM. Labbé et I. Soulié. Celle-ci, dans un but d'esthétique, absorbait quotidiennement 10 mg. de thyroxine pendant des mois et voyait apparaître un syndrome basedowien intense avec tachycardie, tremblements, amaigrissement, insomnie et augmentation du métabolisme basal. Mais sans aucune modification oculaire.

Pour terminer ces considérations cliniques, disons donc avec Justin Besançon que si l'hyperthyroïdie paraît favorisante, elle n'est ni nécessaire, ni suffisante pour faire apparaître l'exophtalmie.

2. Les données expérimentales.

Qu'apporte l'expérimentation dans le domaine de la pathogénie ?

a) *Mécanisme local.*

Justin Besançon et ses collaborateurs ont démontré l'individualité physiologique des terminaisons sympathiques motrices de l'appareil musculaire lisse de l'œil.

Ce muscle lisse fait corps avec la capsule de Tenon ; il est formé de deux parties :

— Le muscle de MULLER, oculo-palpébral, tapissant la face profonde du releveur de la paupière supérieure.

— Le muscle de LANDSTRON, cylindrique, s'étendant sur la moitié antérieure du globe, comprenant des fibres transversales et longitudinales.

Cet appareil musculaire régit la protrusion du globe oculaire. Il fonctionne encore après section de tous les muscles striés moteurs et après l'énucléation du globe oculaire.

La contracture du muscle de MULLER expliquerait de son côté, certains signes oculaires accessoires, comme le signe de STELLWAG et les asynergies oculo-palpébrales.

Expérimentalement, cet appareil de protrusion présente une sensibilité élective à certains poisons sympathicomimétiques, et cet effet est indépendant des autres phénomènes déclenchés par l'excitation générale du sympathique et en particulier, de son effet hypertenseur.

D'autre part, cet appareil présente également une indépendance indiscutable vis-à-vis de l'appareil papillaire : alors qu'une injection d'éphédrine produit, chez le chat, une exophtalmie avec mydriase, comparable à l'exophtalmie provoquée par l'excitation du sympathique, une injection de pilocarpine fait disparaître la mydriase alors que l'exophtalmie persiste. On peut donc réaliser expérimentalement une exophtalmie considérable avec myosis, en injectant successivement des drogues sympathicomimétiques et des drogues myotiques. Cet « œil basedowien expérimental » ainsi obtenu est tout à fait comparable à celui de l'exophtalmie basedowienne habituelle. Localement on constate :

— Une fréquente inégalité de protrusion d'un œil par rapport à l'autre.

— Une légère divergence des globes (cette divergence expérimentale pourrait expliquer le signe de MOEBIUS).

— Un élargissement transversal du globe : en clinique, l'élargissement de la fente palpébrale (signe de STELLWAG)

n'est pas dû seulement à la rétraction de la paupière supérieure, mais aussi à l'élargissement transversal du globe.

— On ne constate enfin ni stase veineuse, ni dilatation vasculaire rétrobulaire, ni modification du tonus du globe.

Cette exophtalmie présente enfin une indépendance totale vis-à-vis de toutes les modifications neurovégétatives possibles.

Ces caractères la différencient de l'exophtalmie obtenue par simple excitation du sympathique cervical qui s'accompagne de mydriase ; ils sont en faveur d'une individualité physiologique du système sympathico-musculaire oculaire.

b) *Action de la thyroxine.*

Mais, pour primordial que soit le rôle du sympathique, celui de la thyroxine est également important dans le déterminisme local de l'exophtalmie.

Elle favorise tout d'abord la production de l'exophtalmie chez l'animal. Une dose d'éphédrine tout juste suffisante à déclencher une exophtalmie, l'accentue, si on injecte aussi de la thyroxine.

Chez l'homme, on a publié également de très intéressants exemples de phénomènes de sommation thyroxinoéphédrinique ou adrénalinique. Nous avons vu le cas de la grande obèse qui prit 10 mg. de thyroxine par jour, sans présenter d'exophtalmie, malgré le développement d'un syndrome d'hyperthyroïdie caractéristique.

M. Labbé et ses collaborateurs firent chez elle des explorations de l'influence des sympathicomimétiques. Des injections intraveineuses de 5 milligrammes de thyroxine puis, dix minutes après, 5 centigrammes d'éphédrine, entraînèrent une exophtalmie manifeste sans aucune sensation subhective, malgré une élévation de la tension artérielle.

De même, Sainton et ses collaborateurs ont déclenché une exophtalmie bilatérale très nette en traitant une myxœdémateuse par 1 milligramme puis 2 milligrammes de thyroxine

par jour, associée à 15 puis 60 gouttes d'adrénaline par voie per-linguale pendant deux mois et demi. Quatre jours après la cessation de l'adrénaline, l'exophtalmie disparut malgré la continuation de la thyroxine.

La thyroxine, outre son rôle favorisant sur l'exophtalmie, agit encore en s'opposant à la mydriase. Chez l'animal, l'injection de thyroxine puis l'excitation du sympathique par l'éphédrine, déclenchant une exophtalmie sans mydriase.

c) *Rétrocession de l'exophtalmie expérimentale.*

Enfin, les travaux de Justin Besançon ont permis d'affirmer que l'exophtalmie expérimentale rétrocède par l'injection de sympathicolytiques synthétiques ou naturels, au premier rang desquels apparaissent les alcaloïdes du groupe de l'Yohimbine. A la dose de 2 milligrammes par kilogramme de poids, l'Yohimbine s'oppose complètement à l'exophtalmie que provoquerait la dose liminale d'éphédrine.

Quel que soit le sympathicomimétique par ailleurs employé, l'Yohimbine, à la dose de 1 à 2 milligrammes par kilogramme de poids de l'animal, fait régresser l'exophtalmie. Bien plus, un certain degré d'énophtalmie peut lui faire suite.

Le myosis provoqué est inconstant, passager et suivi de mydriase.

Aussi intéressants que soient ces travaux, ils nous éloignent sensiblement de l'exophtalmie maligne, aux signes oculaires si particuliers : l'étude des actions hormonales va nous en rapprocher.

3. La participation endocrinienne.

a) *Le facteur thyroïdien.*

C'est la première glande endocrine qui vienne à l'esprit, pour expliquer l'exophtalmie, en raison de la fréquence de cette dernière au cours de l'hyperthyroïdie.

Nous avons vu cependant avec Justin Besançon que l'hyperthyroïdie n'est ni nécessaire, ni suffisante, mais paraît simplement favorisante dans la genèse de l'exophtalmie. La fréquence et l'importance des exophtalmies résiduelles après thyroïdectomie, suffirait d'ailleurs à en faire foi. Certains auteurs comme Bartlett vont même jusqu'à considérer l'exophtalmie, plus comme un signe d'hypothyroïdie que comme un signe d'hyperfonctionnement, opinion à laquelle Azerard serait, comme il l'avoue lui-même, bien près de se ranger.

b) *Le facteur surrénal.*

Certains arguments ont été avancés pour faire jouer aux surrénales un rôle dans l'exophtalmie.

Sainton et Didier Hesse ont pu déterminer quelquefois une exophtalmie, en administrant à la fois de la thyroxine et de l'adrénaline. Or, l'adrénaline peut être considérée comme une véritable hormone surrénale.

Les facteurs cliniques qui augmentent l'exophtalmie tels l'effort, l'asphyxie, l'émotion, sont aussi ceux qui font sécréter les glandes surrénales.

Dans quelques cas enfin, l'exérèse ou la radiothérapie de la surrénale ont pu faire régresser l'exophtalmie.

Cependant, de sérieuses objections ont été aussitôt avancées. L'hyperglycémie et l'hypertension, d'origine surrénale surtout, ne se rencontrent que bien rarement au cours de la maladie de Basedow.

Si l'exophtalmie était due à une sommation adrénaline-thyroxine, comment expliquer les exophtalmies résiduelles à la thyroïdectomie, alors que la thyroxine n'entre manifestement plus en jeu ?

Enfin, si tous les alcaloïdes du groupe de l'Yohimbine inversent l'action de l'adrénaline, certains d'entre eux seulement agissent contre l'exophtalmie. Autant d'objections qui éliminent le rôle éventuel des surrénales.

c) *Le facteur génital.*

Si les constatations expérimentales ne sont pas convaincantes, la clinique humaine nous apporte cependant quelques observations intéressantes : plus grande fréquence de l'exophtalmie maligne chez l'homme, âge en général assez avancé des sujets. Apparition de l'exophtalmie chez la femme, à la période de la ménopause, période de régression de l'activité de la glande sexuelle femelle. De plus, d'après Halpom, l'exophtalmie maligne serait améliorée par les œstrogènes.

Mais il semble que l'on puisse expliquer ces constatations par une action freinatrice de la folliculine sur l'hypophyse, plus que par une action directe sur l'exophtalmie. Nous avons déjà à envisager le rôle primordial de cette nouvelle glande.

d) *Le facteur hypophysaire.*

Il y a, en faveur du rôle de l'hypophyse, un certain nombre d'arguments cliniques. Telle la constatation d'exophtalmies précoces de type basedowien au cours des adénomes de l'hypophyse, qu'il s'agisse d'acromégalie ou de maladie de Cushing. Et un grand nombre d'expériences confirment cette hypothèse.

En voici l'essentiel :

L'injection quotidienne d'extrait du lobe antérieur d'hypophyse détermine chez le cobaye, après dix à vingt jours, une exophtalmie ayant tous les caractères basedowizns et à laquelle s'associent un goitre et de l'amaigrissement. Cette exophtalmie est parfois à prédominance unilatérale. Ce principe exophtalmiant est à différencier des hormones somatotropes et gonadotropes, seuls les extraits acides sont actifs. Il détermine, en même temps, des modifications histologiques intenses du corps thyroïde, comparables à celles de la maladie de Basedow.

Néanmoins, on peut obtenir une dissociation expérimentale de l'hyperthyroïde et de l'exophtalmie. Si en effet, les injections du lobe antérieur sont poursuivies pendant des semaines, l'exophtalmie s'accentue, tandis que le poids et le métabolisme basal se normalisent.

Ces études ont été reprises systématiquement par Friedgood avec l'hormone thyréotrope. Elles ont été confirmées en France par Guy Laroche.

D. Marine et S.-H. Rosen, pour déterminer l'inutilité de l'hormone thyroïdienne, expérimentent sur des cobayes préalablement thyroïdectomisés : ils obtiennent une exophtalmie avec œdème, beaucoup plus grave et beaucoup plus précoce que si le corps thyroïde est laissé en place.

Mais à côté de ces arguments qui plaident en faveur de l'antehypophyse, dans le mécanisme de l'exophtalmie, on peut en opposer certains autres.

Les résultats favorables obtenus par l'expérimentation sont inconstants : 9 fois sur 30. D'autre part, la thyréostimuline urinaire est en général diminuée dans la maladie de Basedow ; elle a cependant été trouvée augmentée dans un cas d'exophtalmie maligne par Guy Laroche.

En outre, l'étude du mécanisme même de l'exophtalmie par injections d'antehypophyse met en lumière un certain nombre de faits négatifs. L'antehypophyse, à l'inverse des substances sympathicomimétiques, n'agit pas par effet direct sur le muscle lisse de l'orbite, puisque son effet est retardé (10 à 20 jours). Elle n'agit pas par stimulation thyroïdienne, puisqu'elle provoque encore l'exophtalmie chez l'animal éthyroïdé. Elle n'agit pas par décharge d'adrénaline, puisque la médullo-surrénale n'est pas modifiée. Mais il n'est pas exclu qu'elle agisse par l'intermédiaire de la corticosurrénale, ou contrairement aux données classiques, de Jeune a décelé la présence d'adrénaline.

Cependant, dans des travaux récents, Alexander Albert vient de prouver l'action locale directe sur l'œil, de « ce principe exophtalmiant » qu'il n'est pas possible, actuellement, de séparer de la thyréostimuline.

Selon lui, l'œil est projeté en avant, moins par l'œdème de l'orbite que par l'existence d'une grande quantité d'un liquide

rétrobulbaire qui exerce une pression sur la face postérieure de l'œil, et arrive à vaincre la résistance de la musculature externe.

La ponction de ce liquide supprime l'exophtalmie expérimentale. Le drainage palpébral en empêche la réalisation, l'injection artificielle d'un liquide quelconque dans cet espace réalise une exophtalmie absolument identique aux exophtalmies hypophysaires.

Si le liquide injecté est un extrait pituitaire, l'exophtalmie persiste plus longtemps, ce qui prouve une action directe sécrétante de l'extrait pituitaire sur le tissu de l'orbite. Et, d'autre part, il apparaît une exophtalmie contralatérale. Si on fait une injection intrapéritonéale d'extrait pituitaire à un animal, elle provoque l'apparition d'un liquide rétro-oculaire qui est, qualitativement sinon quantitativement, identique à l'extrait pituitaire comme le prouvent les effets de sa réinjection dans l'espace rétro-bulbaire d'un autre animal.

L'action élective de ce « principe exophtalmiant » sur le métabolisme de l'eau ne se manifesterait pas exclusivement au niveau de l'orbite. Bastenie fait remarquer que la rétention d'eau serait généralisée, ce qui expliquerait la constitution d'un œdème prétibial net, coïncidant avec l'acmé de l'exophtalmie maligne.

Malgré quelques critiques négligeables, le rôle de la thyréostimuline isolée de l'antihypophyse, apparaît comme capital dans la pathogénie de l'exophtalmie ; qu'elle agisse directement, par son action métabolique, ou indirectement, la clinique et l'expérimentation le prouvent, d'une manière irréfutable.

4. Le rôle du diencéphale.

A côté du rôle de l'antehypophyse et de la thyréostimuline, il faut faire intervenir également l'hypothalamus et le diencéphale. Ici, la clinique humaine seule, nous apporte des constatations intéressantes.

Tout d'abord, l'exophtalmie a souvent été constatée dans des cas de lésions organiques du système nerveux central et en particulier, dans l'encéphalite épidémique. Plusieurs signes oculaires, d'autre part, ont été comparés à ceux que l'on observe dans la maladie de Parkinson. Ces observations entrent d'ailleurs dans le cadre plus général de maladie de la Basedow, s'installant au cours ou après une affection neurologique (Alajouanine).

Inversement, la maladie de Basedow peut entraîner des manifestations neurologiques plus ou moins importantes et Viallefont et Lafont envisagent l'existence d'une véritable encéphalite thyréotoxique, par action élective de la sécrétion thyroïdienne sur la région diencéphalo-mésencéphalique. Ces analogies sont frappantes ; on peut y adjoindre les perturbations de la thermorégularion, du métabolisme basal, de la digestion, des métabolismes, et enfin, de l'émotivité, symptômes tous communs à la maladie de Basedow et à certaines atteintes encéphaliques.

Nous abordons ici le problème des régulations neuro-hormonales. Les glandes endocrines et le système neuro-végétatif exerçant l'un sur l'autre une influence régulatrice.

Mahaux, dans son étude des relations thyréohypophysaires, apporte des idées originales et séduisantes, quoi qu'un peu théoriques sur cette question. Pour lui, la thyréostimuline, d'origine hypophysaire, contiendrait une substance thyroxinoffine qui, se combinant à la thyroxine d'origine thyroïdienne, déterminerait un complexe neuro-stimulant qui activerait les centres diencéphaliques.

De cette étude, un peu longue peut-être, retenons donc d'abord le rôle essentiel de l'antehypophyse, par sa thyréostimuline, et du diencéphale dans la production de l'exophtalmie. Sans oublier le rôle au moins favorisant du corps thyroïde. De ces considérations, sont nées les conceptions classiques de l'exophtalmie.

II

LES CONCEPTIONS CLASSIQUES DE L'EXOPHTALMIE

LA THÉORIE DUALISTE

Les conceptions classiques de l'exophtalmie tendent à opposer sur le terrain pathogénique, les deux grandes formes cliniques classiques : exophtalmie basedowienne habituelle et exophtalmie maligne.

Etudions-les successivement.

1. L'exophtalmie basedowienne habituelle.

Pour Justin Besançon, en particulier, l'exophtalmie basedowienne habituelle serait dûe à la contracture des muscles lisses de l'orbite, sous l'influence d'une action mixte thyroxine-sympathique. La participation du sympathique serait d'origine centrale, diencéphalique et l'on admet actuellement l'existence de centres sympathiques exophtalmiants diencéphaliques, qui sont localisés au plancher du troisième ventricule. Ces centres sont en relation avec d'autres centres médullaires, situés à la hauteur des troisième et quatrième segments thoraciques d'où partent des fibres qui passent dans les ganglions sympathiques correspondants, remontent par le ganglion stellaire et le ganglion cervical supérieur pour gagner le muscle de Muller en suivant la carotide interne.

A côté de cette action directe, il faut admettre avec Plummer, le rôle adjuvant de la myasthénie thyrotoxique, relâchant la musculature externe de l'œil.

Il n'y aurait donc aucune participation hypophysaire.

2. L'exophtalmie maligne.

Dans l'exophtalmie maligne, au contraire, toute influence thyroïdienne serait exclue et le rôle de l'antéhypophyse apparaît alors primordial.

Par suite de la thyroïdectomie, l'équilibre thyroxine/thyréostimuline, serait rompu en faveur de cette dernière qui, seule, continue à être sécrétée dans l'organisme.

Son action élective sur le métabolisme de l'eau déterminerait alors les lésions œdémateuses des tissus orbitaires, provoquant ainsi l'exophtalmie et ses conséquences. La musculature lisse, restée saine, contribuerait à son tour, à augmenter cette exophtalmie par disparition de l'effet compensateur des muscles striés, atteints de myosite dégénérative.

La théorie dualiste de l'exophtalmie se trouverait ainsi complétée sur le terrain pathogénique.

Des critiques peuvent lui être formulées ; nous allons les envisager maintenant.

III

CRITIQUE DE LA CONCEPTION CLASSIQUE

Aussi séduisante qu'elle paraisse, malgré des arguments cliniques et expérimentaux de valeur, cette théorie ne peut cependant expliquer certains faits.

Il est bien difficile, tout d'abord, de dénier à ces deux états cliniques des liens de parenté. Elles sont toutes deux bilatérales, elles ne s'accompagnent, ni l'une ni l'autre de mydriase, elles coïncident toutes deux avec des troubles thyroïdiens.

D'autre part, l'exophtalmie maligne n'est pas toujours la complication post-opératoire tardive d'une maladie de Basedow guérie. Elle survient parfois au cours de formes pleinement évolutives de la maladie, à un moment où l'hypothyroïdie ne peut, en aucune façon, être invoquée. Offret a ainsi observé une poussée d'exophtalmie maligne coïncidant avec une période d'aggravation de la maladie.

Comment expliquer aussi l'existence d'exophtalmies résiduelles de type basedowien banal après thyroïdectomie ?

En outre, il est souvent difficile de faire le départ entre les exophtalmies typiques, absolument sèches, celles qui ont un

léger chémosis blanc, celles qui présentent une bouffisure palpébrale discrète, et celles qui s'associent à un œdème vrai. Il semble exister de nombreuses formes de passage entre ces deux types extrêmes ; l'exophtalmie maligne avec œdème monstrueux et l'exophtalmie simple, exempte de tout infiltrat cellulaire. Notre observation en est un exemple particulièrement probant. D'évolution très maligne à droite, elle garde les caractères basedowiens simples à gauche. Faut-il admettre une théorie différente pour chaque œil ?

C'est pourquoi quelques auteurs adoptent une théorie uniciste. Si les explications de Bastenie, dans un article récent, ne nous paraissent pas très probantes, nous accueillerons plus volontiers la théorie de Mahaux. D'après ce dernier, les exophtalmies seraient toujours d'origine hypophysaire.

1. Au cours de la maladie de Basedow, la combinaison « thyroxine substance thyroxinoffine de la thyréostimuline » activerait les centres nerveux. Elle provoquerait ainsi, entre autres signes, l'exophtalmie habituelle par son action directe sur les centres exophtalmiants diencéphaliques, qui paraissent admis à l'heure actuelle, et dont nous avons déjà décrit les voies centrifuges.

2. Après thyroïdectomie, en l'absence de thyroxine, la thyrostimuline continue à être libérée dans l'organisme où elle finit par entraîner les troubles métaboliques que nous avons déjà envisagés, créant ainsi l'œdème orbitaire probablement par action directe, sans recours à l'intermédiaire diencéphalique. Nous retrouvons ici l'hypothèse classique de l'origine hypophysaire de l'exophtalmie maligne, qui n'est contestée par personne.

Cette théorie est donc uniciste par le fait qu'elle ramène les deux grandes formes d'exophtalmie à une origine hypophysaire. Elle est intéressante également parce que, dépassant le cadre de la simple exophtalmie, elle rejoint le problème de l'origine hypophysaire de la maladie de Basedow. Mais ces considérations dépassent la limite de notre sujet.

IV

LE PROBLÈME DE L'UNILATÉRALITÉ DES EXOPHTALMIES MALIGNES

Nous avons vu que, fréquemment, comme dans notre observation, l'exophtalmie maligne prédomine d'un côté, soit au début de l'affection, soit pendant toute son évolution. Expérimentalement, on peut obtenir des cas semblables, en particulier avec les extraits antéhypophysaires sur des animaux éthyroïdés, mais d'une façon absolument imprévue.

Divers auteurs se sont attachés à ce problème. Solama, dans sa thèse, cite l'hypothèse de Danielopolu qui pense à une « asymétrie neurovégétative ». Il aurait découvert, chez un malade porteur d'exophtalmie basedowienne unilatérale, une asymétrie vasculaire caractéristique et suffisante pour expliquer la plupart des symptômes. Cette asymétrie vasculaire était elle-même la traduction d'une asymétrie vaso-motrice. La cause de cette asymétrie serait placée dans des lésions locales du sympathique cervical et ces lésions agiraient alors comme des zones réflexogènes donnant des troubles paralytiques.

De son côté, Justin Besançon écrit qu'il faut « admettre des prédispositions anatomiques ou physiologiques individuelles encore mal précisées ».

Ces tentatives d'explications sont insuffisantes et il est préférable de conclure, avec H.-P. Klotz à « un problème de réceptivité tissulaire qui, actuellement, nous dépasse », avouant ainsi notre ignorance.

TRAITEMENT

La thérapeutique de cette exophtalmie maligne est dominée par une notion de pronostic. Malgré sa gravité, elle finit toujours par se guérir d'elle-même, au prix parfois de graves complications pouvant entraîner la perte de la vision : au médecin d'en éviter l'évolution.

De nombreux essais thérapeutiques ont été proposés. On peut les classer en deux rubriques :

— traitement médical,
— traitement chirurgical,

le premier, ayant un caractère essentiellement pathogénique, le second n'apparaissant que symptomatique et allant jusqu'à l'agrandissement de la cavité orbitaire.

I

LE TRAITEMENT MÉDICAL

a) *Les paralysants du sympathique.*

Si ces médicaments paraissent avoir une certaine action sur l'exophtalmie habituelle de la maladie de Basedow, leur effet est nul sur l'exophtalmie maligne.

Certains auteurs ont préconisé cependant l'Yohimbine, le tartrate d'ergatamine et le salicylate d'ésérine. Nous avons essayé, chez notre malade, le gyhimbine par voie intraveineuse : les résultats furent nuls.

b) *L'iode.*

D'autres auteurs ont proposé l'iode et les iodures. Il est bien évident qu'ils restent sans effet dans les cas d'exoph-

talmie maligne résiduelle. Il en est de même des antithyroïdiens de synthèse.

c) *Thérapeutiques hormonales.*

Dans le but de « freiner l'hypophyse » on s'est proposé de traiter ces malades par des hormones physiologiquement opposées à l'action de l'hypophyse : la thyroxine et la folliculine.

Reichling signale une guérison par la thyroxine, prise à la dose totale de 40 milligrammes *per os*, et 8 milligrammes intraveineux. D'autres résultats sont moins brillants. Et les dangers d'une telle thérapeutique chez des malades souvent instables, au point de vue cardiaque, ne sont pas à mépriser. Offret, à juste titre, n'accepte cette thérapeutique que comme adjuvant et dans le cas où le myxœdème post-opératoire l'indique formellement. Il en est de même des extraits thyroïdiens.

L'utilisation de la folliculine par voie intramusculaire, malgré ses inconvénients, nous paraît moins dangereuse. Cependant, nous n'avons pas trouvé dans la littérature, d'observations de guérisons bien convaincantes. L'emploi de l'hormone cortico-surrénale ne semble pas être meilleur.

d) *Les infiltrations du sympathique.*

On a proposé les infiltrations du sympathique soit pour agir directement sur la protrusion du globe oculaire, soit pour son action indirecte sur l'hypophyse.

Nous avons tenté chez notre malade une infiltration de son ganglion cervical supérieur droit. Nous n'avons obtenu qu'un certain degré de myosis et de ptosis. Mais aucune action sur l'exophtalmie.

e) *La radiothérapie.*

Chez notre malade, elle a été appliquée sur l'orbite dans un but anti-inflammatoire et sur l'hypophyse pour en freiner les sécrétions.

Nous avons obtenu par cette méthode, nous l'avons vu, des résultats encourageants.

II

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement s'impose lorsque les essais médicaux ont échoué. On doit cependant distinguer les cas où la menace qui pèse sur la vision n'est pas trop grande et indique de petits moyens, de ceux où la gravité exceptionnelle de la poussée œdémateuse impose une intervention importante : la trépabation décompressive de l'orbite qui peut devenir une opération d'urgence dans les cas où l'exophtalmie se développe avec une très grande rapidité.

a) *Les petits moyens.*

Ils sont nombreux et souvent peu efficaces. Au niveau de l'œil, on a proposé :

— La tarsorraphie, qui est souvent insuffisante à retenir la poussée œdémateuse, tentée chez notre malade ; les points n'ont pas tenu.

— La résection du bourrelet chémotique, opération illogique, car elle ne diminue en rien l'œdème orbitaire.

— La canthoplastie assure une protection insuffisante du globe oculaire.

— L'exploration de l'orbite avec ou sans ablation de la graisse rétrobulbaire se montre dangereuse et inefficace.

La sympathectomie cervicale a été également proposée.

b) *La trépanation décompressive de l'orbite.*

Cette opération, malgré sa gravité, apparaît comme le seul moyen de sauver la vision dans les cas particulièrement graves. Elle a pour but d'agrandir la cavité orbitaire en trépanant une de ses parois osseuses. Evitant ainsi au globe d'être comprimé par l'œdème, en attendant que ce dernier disparaisse spontanément.

La technique en est délicate. Divers auteurs l'ont étudiée :

— Dollinger, le premier, en 1911, pratique l'ablation de la paroi externe de l'orbite.

— Naffziger, en 1932, a mis au point une technique classique, consistant en une résection par voie endocrânienne de la paroi supérieure de l'orbite, après la création d'un volet frontal.

— Sewall fait une ethmoïdectomie bilatérale.

— Welti et Offret, en 1942, signalent le danger de la voie endocrânienne de Naffziger, et, mettent au point une nouvelle technique par voie latérale externe. A la fois moins shockante et plus large : la résection s'étend aux parois supérieures et externes de l'orbite. Les résultats paraissent favorables.

— Engel rapporte une statistique de 31 cas opérés par la technique de Naffziger. Les résultats furent : 2 décès, l'énucléation, et les 28 autres malades ont conservé la vision, alors que l'on connaît le sombre pronostic de l'exophtalmie maligne.

— Offret cite 3 cas opérés avec succès. La vision est considérablement améliorée, mais l'œdème tarde un peu à régresser.

Retenons donc, de ce bref aperçu thérapeutique, que si le traitement médical s'avère bien souvent décevant, la théra, peutique chirurgicale demeure, en des mains expérimentées-la suprême ressource, et permet de poser un pronostic favorable à cette exophtalmie maligne qui, sans elle, entraînerait parfois la perte de la vision. Avant d'y arriver, il faut penser cependant à la radiothérapie orbitaire et hypophysaire qui paraît nous avoir donné un résultat encourageant.

CONCLUSIONS

I. — La notion d'exophtalmie maligne n'est pas synonyme d'exophtalmie résiduelle.

II. — La malignité se caractérise essentiellement par le degré important de protrusion de l'œil, par l'œdème envahissant les tissus orbitaires, la conjonctive et les paupières, par les complications cornéennes et nerveuses, entraînant une baisse de l'acuité visuelle et parfois la cécité.

III. — Apparaissant au décours d'une maladie de Basedow réduite par un traitement médical, chirurgical ou radiothérapique, cette exophtalmie maligne, pose de nombreux problèmes d'ordre pathogénique et thérapeutique.

IV. — Du point de vue pathogénique, à la notion classique dualiste, opposant l'exophtalmie habituelle de la maladie de Basedow, d'origine thyréo-sympathique, à l'exophtalmie maligne d'origine hypophysaire, nous préférons une théorie uniciste diencéphalohypophysaire, valable pour les deux formes.

V. — Le traitement médical n'apporte pas toujours une amélioration nette et, seule, la trépanation décompressive de l'orbite permet de sauvegarder la vision.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ

Vu :
Le Président du Jury,
M. CREYX

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Bordeaux, le 21 Juillet 1948

Le Recteur,
A. MARCHAUD

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une bibliographie importante dans l'article de M. C. et G. Offret : « L'Exophtalmie maligne de la maladie de Basedow » (*Archives d'Ophtalmologie*, t. V, n° 4, année 1945, pp. 429-482).

Azerard (E.). — « L'exophtalïie thyroïdienne » (*Journal des Hôp. de Paris*, n° 18, III, 1948, pp. 565-568).

Bastenie (P.-A.) et Tagnon (R.-F.). — « Le goitre exophtalmique sans hyperthyroïdie » (*Presse Médicale*, 57, 1er oct. 1947, pp. 657 et 658).

Beauvieux, Papin, Nicolas, Petriat et Julien. — « Exophtalmie maligne chez une basedowienne porteuse d'un anévrysme intracrânien » (Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, séance du 15 juin 1946, *in Journ. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, n° 5, mai 1947, pp. 224-225).

Benderitter. — *Sur l'exophtalmie de la Maladie de Basedow et sa pathogénie* (thèse de Bordeaux, n° 8, 1933-1934, 65 pages).

Berger (R.). — Contribution à l'étude de l'exophtalmie basedowienne » (*La Presse Méd.*, n° 37, oct. 1943, pp. 542-543).

Besançon (J.). — « L'exophtalmie basedowienne. Etude clinique, physiologique et thérapeutique » (*Bull. Société d'Ophtal. de Paris*, 49, pp. 627-657, f° 2, nov. 1937).

— « L'exophtalmie œdémateuse » (*Journal des Hôp. de Paris*, n° 37, 7 oct. 1947, pp. 2223-2224).

Brunton (C.-E.). — « Le mécanisme local de l'exophtalmie dans la maladie de Basedow » (*Journal Physiol.*, 84, pp. 324-341, 18 juin 1935).

Dobyns (B.-M.). — « Influence de la thyroïdectomie sur la proéminence des yeux chez le cobaye et chez l'homme » (*Surg. Gyn. Obst.*, 8 mai 1945, p. 526).

Dobyns (B.-M. et Haines (S.-F.). — « Modification de l'exophtalmie dans les états thyroïdiens variés » (*The Journal of Clinical Endocrinology*, 6-9 sept. 1946, pp. 633-643).

Franseschetti (A.) et Gorin (G.). — *Traité d'ophtalmologie*, t. III, p. 694 (Masson édit., Paris, 1939).

Gilbert-Dreyfus et Bernard-Bruker (N.). — « L'exophtalmie basedowienne » (*Le Médecin Français*, n° 3, 10 février 1947, pp. 35-40).

Guillaumat (L.) et Hervouet (F.). — « Exophtalmie de la Maladie de Basedow » (*Paris Médical*, n° 41, 12 oct. 1946, p. 439).

Klotz (H.-P.). — « Un curieux cas d'exophtalmie œdémateuse unilatérale » (*Journal des Hôpit. de Paris*, 14 oct. 1947, pp. 2302-2303).

Labbé (M.) et Justin-Besançon. — « L'exophtalmie des acromégales » (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôpit. de Paris*, n° 24, 5 juill. 1935, pp. 1221-1224).

Layani (F.), Welti (H.), Levan (R.). — « Exophtalmie basedowienne unilatérale résiduelle. Heureux effet de la sympathectomie cervicale. (Exérèse du ganglion cervical moyen.) (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 juill. 1939, n° 24, p. 1204).

Liebovici et Gilbert-Dreyfus. — *Les thyroïdectomisés* (G. Doin Edit., Paris, 1946).

Mahaux (J.). — *Essai de physiopathologie thyréohypophysaire* (Masson Edit., Paris, 1947).

Mann (I.). — « L'exophtalmie ophtalmoplégique et ses rapports avec la thyrotoxicose » (*American Journal of Ophtalm.*, 29, n° 6, juin 1946, pp. 654-673, *in La Semaine des Hôp. de Paris*, n° 40, 28 oct. 1946, p. 1888).

Paulson (D.-L.). — « Exophtalmie expérimentale chez le cobaye » (*Soc. Exp. Biol. and Med.*, 36, pp. 604-605, année 1937).

Poppen (J.-L.). — « Décompression orbitaire pour exophtalmie progressive dans les affections thyroïdiennes » (*New York Soc. f. Clin. Opht.*, 5 oct. 1942, *in Arch. d'Ophtalm.*, n° 2, 1946, p. 246).

Rundle (F.-F.) et Wilson (C.-W.). — « Développement et évolution de l'exophtalmie et de l'ophtalmoplégie au cours de la Maladie de Basedow, avec considérations spéciales sur la thyroïdectomie » (*Clinical Sciences*, V, nos 3-4, 1945, pp. 177-194).

Satanowski (P.). — « Maladie de Basedow avec symptômes oculaires unilatéraux et sans goitre » (*Sem. Med.*, 2, pp. 689-713, 10 sept. 1936).

Schail. — « L'exophtalmie compliquant les traitements par irradiations » (*J.A.M.A.*, 100, année 1937, pp. 1506 à 1509 *in Arch. d'Ophtal. N.S.T.*, 3 août 1939, p. 7570).

Schiff-Wertheimer (S.), Justin-Besançon. — « La diplopie dans les exophtalmies basedowiennes » (*Bull. et Mém. Assoc. Fr. Ophtal.*, 49, pp. 347-355, année 1936).

Solama (J.). — « *Des causes et du mécanisme de l'exophtalmie unilatérale* (thèse Toulouse, 1939, n° 50, 82 pages).

Welti (H.) et Offret (G.). — « L'exophtalmie maligne de la Maladie de Basedow » (*Journal des Praticiens*, n° 15, 10 avril 1947, pp. 176-178).

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

—

1954

Dépôt légal n° 15.472 — 1er Trimestre 1954